



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Factores de variación asociados a la formulación y a la
etapa de encapsulado que impactan en la calidad de
cápsulas blandas**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Cristhian Fernando SALAS COTAQUISPE

ASESOR

Denis Alain GARCÍA MAYTA

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Salas, C. Factores de variación asociados a la formulación y a la etapa de encapsulado que impactan en la calidad de cápsulas blandas [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2019.

INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Factores de variación asociados a la formulación y a la etapa de encapsulado que impactan en la calidad de cápsulas blandas
Área de investigación (*)	Productos farmacéuticos, productos sanitarios, dispositivos médicos y cosméticos
Líneas de Investigación (*)	Tecnología del medicamento
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Institución que financia si corresponde	No corresponde
Año o rango de años que abarcó	2018 - 2019
DATOS DEL TESISISTA	
Apellidos y Nombres	Salas Cotaquispe, Cristhian Fernando
Número de matrícula	10040089
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresado
Código ORCID (opcional)	-----
DATOS DEL ASESOR	
Apellidos y nombres	García Mayta, Denis Alain
Código docente: 0A1783 Categoría: Tiempo parcial Clase: Auxiliar	
Máximo grado alcanzado	Bachiller en Farmacia y Bioquímica
Código ORCID (obligatorio)	orcid.org/0000-0001-6159-4373
Título profesional	Químico Farmacéutico
Departamento Académico al que pertenece	Departamento Académico de Farmacotecnia y Administración Farmacéutica
Instituto de Investigación al que pertenece	No aplica
Grupo de investigación al que pertenece, indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	No aplica



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Factores de variación asociados a la formulación y a la etapa de encapsulado que impactan en la calidad de cápsulas blandas

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

CRISTHIAN FERNANDO SALAS COTAQUISPE

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Dieciocho (18) Sobresaliente

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 10 de octubre de 2019.


Dra. Luis Pacífica Negrón Ballarte
Presidente


Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz
Miembro


Mg. Carmen Gladys Peña Suasnabar
Miembro


Q.F. José Fidel Jáuregui Maldonado
Miembro

DEDICATORIA

A mi madre Lourdes por su invaluable apoyo durante cada proyecto que emprendo.

A mis hermanos Kevin y Diego por su motivación y alegría, siempre.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiarme durante todo mi camino hasta culminar esta etapa.

A mi querida facultad, la facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, por todas las enseñanzas y lecciones impartidas durante toda mi etapa universitaria.

A mi asesor Q.F. Denis García, docente del Departamento de Farmacotecnia y Administración Farmacéutica, por su tiempo, paciencia y guía para finalizar la tesis.

A todas aquellas personas que me brindaron su apoyo y tiempo durante la elaboración de esta tesis.

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 Objetivo general	1
I.2 Objetivos específicos	1
II. MARCO TEÓRICO	3
1. Cápsulas de gelatina blanda	3
2. Ventajas y desventajas	3
3. Composición de la cubierta	5
4. Composición del material de relleno	9
5. Fabricación de cápsulas blandas	10
III. METODOLOGÍA	13
IV. RESULTADOS	14
1. Factores asociados a la FORMULACIÓN que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas	14
1.1 Disolución y tiempo de desintegración	15
• Cross-linking	16
• Contenido de hierro de la gelatina	17
• pH del material de relleno	19
• Presencia de aldehídos en excipientes	19
• Fármacos con grupos funcionales carbonilo	20
1.2 Integridad de sellado	21
• Viscosidad del material de relleno	21
• pH del material de relleno	21
• Valor Bloom de gelatina	21
• Tamaño de partícula del principio activo	22
• Componentes insolubles de la cubierta	22
• Capacidad de la cápsula	22
1.3 Aspecto	22
• Excipientes hidrofílicos en el material de relleno	22
• Excipientes volátiles en el material de relleno	23
• Componentes insolubles de la cubierta	24
• Migración de agua durante etapa de secado	24
• Cantidad y tipo de plastificante	24
• Migración de colorantes de la cubierta hacia el material de relleno	26

•	Tamaño de partícula de gelatina	27
•	Inestabilidad de colorantes	27
1.4	Uniformidad de contenido	27
•	Tamaño de partícula del principio activo	27
•	Viscosidad del material de relleno	28
1.5	Valoración del contenido del principio activo	29
•	Tipo de plastificante	29
•	Fármacos sensibles al oxígeno	29
•	Contenido de hierro de la gelatina.....	29
1.6	Peso Promedio	30
•	Viscosidad del material de relleno.....	30
1.7	Contenido de agua.....	30
•	Cantidad de agua purificada	30
1.8	Impurezas	30
•	Contenido de hierro de la gelatina.....	30
•	Uso de Polietilenglicol 400	31
2.	Factores asociados al ENCAPSULADO que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas	32
2.1	Disolución y tiempo de desintegración.....	32
•	Espesor de la lámina de gelatina	32
•	Condiciones ambientales para el secado	33
2.2	Integridad de sellado.....	33
•	Índice de sellado	33
•	Velocidad de sellado	34
•	Presión de sellado.....	34
•	Temperatura de sellado	34
•	Espesor de la lámina de gelatina	35
2.3	Aspecto	35
•	Tiempo de secado.....	35
•	Condiciones ambientales para el secado	35
•	Condiciones de almacenamiento del líquido de cubierta de gelatina	35
•	Desaireación del líquido de cubierta de gelatina	36
2.4	Valoración del contenido del principio activo	36
•	Termo-estabilidad del principio activo	36

• Migración del principio activo	36
2.5 Uniformidad de contenido	37
• Desaireación del material de relleno	37
• Agitación del material de relleno durante el encapsulado	37
2.6 Peso Promedio	37
• Uniformidad de secado	37
2.7 Contenido de agua.....	37
• Tiempo de secado.....	37
2.8 Impurezas	38
• Desaireación del material de relleno	38
V. DISCUSION	39
1. Factores asociados a la FORMULACIÓN que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas	39
1.1 Disolución y tiempo de desintegración.....	39
• Contenido de hierro de la gelatina.....	39
• pH del material de relleno	40
• Presencia de aldehídos en excipientes	40
• Fármacos con grupos funcionales carbonilo	40
1.2 Integridad de sellado.....	40
• Viscosidad del material de relleno.....	40
• pH del material de relleno	41
• Valor Bloom de gelatina	41
• Tamaño de partícula del principio activo	41
• Componentes insolubles de la cubierta.....	42
• Capacidad de la cápsula	42
1.3 Aspecto	42
• Excipientes hidrofílicos en el material de relleno.....	42
• Excipientes volátiles en el material de relleno	42
• Componentes insolubles de la cubierta.....	43
• Migración de agua durante etapa de secado	43
• Cantidad y tipo de plastificante.....	43
• Migración de colorantes de la cubierta hacia el material de relleno	43
• Tamaño de partícula de gelatina.....	43
• Inestabilidad de colorantes.....	44

1.4	Uniformidad de contenido	44
•	Tamaño de partícula del principio activo	44
•	Viscosidad del material de relleno	44
1.5	Valoración del contenido del principio activo	44
•	Tipo de plastificante	44
•	Fármacos sensibles al oxígeno	45
•	Contenido de hierro de la gelatina.....	45
1.6	Peso Promedio	45
•	Viscosidad del material de relleno	45
1.7	Contenido de agua.....	45
•	Cantidad de agua purificada	45
1.8	Impurezas	46
•	Contenido de hierro de la gelatina.....	46
•	Uso de Polietilenglicol 400	46
2.	Factores asociados al ENCAPSULADO que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas	47
2.1	Disolución y tiempo de desintegración.....	47
•	Espesor de la lámina de gelatina	47
•	Condiciones ambientales para el secado	47
2.2	Integridad de sellado.....	47
•	Índice de sellado	47
•	Velocidad de sellado	47
•	Presión de sellado.....	48
•	Temperatura de sellado	48
•	Espesor de la lámina de gelatina	48
2.3	Aspecto	48
•	Tiempo de secado.....	48
•	Condiciones ambientales para el secado	49
•	Condiciones de almacenamiento del líquido de cubierta de gelatina	49
2.4	Valoración del contenido del principio activo	49
•	Termo-estabilidad del principio activo	49
•	Migración del principio activo	49
2.5	Uniformidad de contenido	50
•	Desaireación del material de relleno	50

2.6	Peso promedio	50
•	Uniformidad de secado	50
2.7	Contenido de agua.....	50
•	Tiempo de secado.....	50
2.8	Impurezas	51
•	Desaireación del material de relleno	51
VI.	CONCLUSIONES	52
VII.	RECOMENDACIONES	53
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

ABREVIATURAS

AMEF:	Análisis de Modo y Efecto de Fallos
BHT:	Butilhidroxitolueno
BHA:	Butilhidroxianisol
cP:	Centipoise
FD&C:	The United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
ICH:	International Conference on Harmonisation
NPR:	Número de Prioridad de Riesgo
PEG:	Polietilenglicol
ppm:	Partes por millón
USP/NF:	United States Pharmacopeia/National Formulary
Da:	Dalton
mPa.s:	Milipascal por segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Mecanismo de formación de cápsula blanda	11
Figura 2:	Etapas del proceso de fabricación de cápsulas blandas	12
Figura 3:	Posible mecanismo de formaciones de uniones metileno entre las cadenas adyacentes o dentro de la misma cadena de gelatina	17
Figura 4:	Posible mecanismo de reacción de condensación entre grupos funcionales entre cadenas adyacentes o dentro de la misma cadena de gelatina	17
Figura 5:	Oxidación de funciones amina a funciones aldehídos en aminoácidos mediante reacción de Fenton entre el hierro y el peróxido de hidrógeno.....	18
Figura 6:	Mecanismo propuesto para la oxidación de PEG a PEG-aldehído ...	19
Figura 7:	Ecuación de Stokes	28

LISTA DE TABLAS

Tabla 1:	Clasificación de cápsulas blandas	3
Tabla 2:	Rangos de valores Bloom asignados para la gelatina en cápsulas blandas	21
Tabla 3:	Rangos de espesor de láminas de gelatina	32
Tabla 4:	Condiciones ambientales durante la etapa de secado	33
Tabla 5:	Rangos de temperaturas de sellado	34
Tabla 6:	Tiempo de secado de acuerdo a la naturaleza del material de relleno.....	35
Tabla 7:	Temperatura de la tolva durante el encapsulado	36
Tabla 8:	Tiempo de secado de acuerdo a la naturaleza del material de relleno.....	38

RESUMEN

Los recientes avances en el campo de la tecnología del medicamento han estimulado la necesidad de desarrollar cápsulas blandas como una alternativa de formas farmacéuticas sólidas orales. Para garantizar la calidad desde el diseño, es necesario determinar los factores de variación que influyen sobre los atributos de calidad de las cápsulas blandas (disolución y tiempo de desintegración, integridad de sellado, aspecto, valoración del contenido del principio activo, uniformidad de contenido, peso promedio, contenido de agua e impurezas). Si bien es cierto que la cantidad de aldehídos presente en la formulación podría causar entrecruzamiento (cross-linking) y retardar la disolución del principio activo, existen otros factores asociados a la formulación tales como el pH del material de relleno, valor Bloom de la gelatina, el tipo de plastificante y el tamaño de partícula del principio activo, así como también factores asociados al encapsulado tales como índice de sellado, espesor de lámina de gelatina y el tiempo de secado; que impactan sobre las características físico-químicas de las cápsulas blandas. Esta investigación evidencia la relación entre la formulación y la etapa de encapsulado con respecto a la estabilidad y a los atributos de calidad de las cápsulas blandas.

Palabras clave: cápsulas de gelatina blanda, método de matrices rotatorias, integridad de sellado, encapsulación, biodisponibilidad, cross-linking, estabilidad, disolución.

SUMMARY

Recent advances in the field of drug technology have stimulated the need to develop soft capsules as an alternative to oral solid pharmaceutical forms. In order to guarantee the quality from the design, it is necessary to determine factors of variation that influence on the quality attributes of the soft capsules (dissolution and disintegration time, seal integrity, appearance, assay of active substance, uniformity of content, average weight, water content and impurities). While it is true that the amount of aldehydes present in the formulation could cause cross-linking and delay the dissolution of the active ingredient, there are other factors associated with the formulation such as the pH of the filler material, Bloom value of the gelatin, type of plasticizer and particle size of the active ingredient, as well as factors associated with encapsulation such as seal index, gelatin layer thickness and drying time; that impact the physical-chemical characteristics of soft capsules. This research evidences the relationship between the formulation and the encapsulation step with respect to the stability and quality attributes of the soft capsules.

Key words: soft gelatin capsule, rotary die process, seal integrity, encapsulation, bioavailability, cross-linking, stability, dissolution.

I. INTRODUCCIÓN

Los problemas de calidad en la producción de cápsulas blandas son frecuentes en la industria farmacéutica, más aún porque es una forma farmacéutica relativamente nueva en comparación con las otras formas sólidas orales. Valores por fuera de especificación para el dosaje del principio activo, retardo en su disolución por el fenómeno de entrecruzamiento (cross-linking), incremento de impurezas por la matriz de excipientes utilizada o fuga del líquido contenido dentro de la cápsula por fallas en la integridad de sellado son algunos de los problemas de mayor incidencia en cápsulas blandas que se presentan durante el tiempo de vida útil del producto. (1)

Estos atributos de calidad, en la mayoría de los casos, no se encuentran controlados debido al desconocimiento de los factores de variación asociados a la formulación o a la etapa encapsulado de cápsulas blandas. Como consecuencia de esta falta de conocimiento, los laboratorios farmacéuticos elevan sus costos de calidad debido a reprocesos, pérdidas de lotes, aumento de recursos e insumos, aumento de horas hombre y horas máquina, entre otros.

Por lo expuesto, la presente tesis “Factores de variación asociados a la formulación y a la etapa de encapsulado que impactan en la calidad de cápsulas blandas” plantea los siguientes objetivos:

I.1 Objetivo general

- Determinar los factores de variación asociados a la formulación y a la etapa de encapsulado que impactan en la calidad de cápsulas blandas.

I.2 Objetivos específicos

- Identificar, explicar y categorizar los factores de variación asociados a la formulación que impactan en la calidad de cápsulas blandas.

- Identificar, explicar y categorizar los factores de variación asociados a la etapa de encapsulado que impactan en la calidad de cápsulas blandas.

II. MARCO TEÓRICO

1. Cápsulas de gelatina blanda

Las cápsulas de gelatina blanda son formas farmacéuticas sólidas orales que consisten en un líquido o semisólido envuelto en una única pieza de gelatina herméticamente sellada. También se les conoce con el nombre de cápsulas de gelatina flexibles o elásticas (2,3)

Las cápsulas blandas se pueden clasificar según la naturaleza de su contenido y según su forma, tal como se observa en la tabla 1.

Tabla 1: Clasificación de cápsulas blandas.

Según la naturaleza de su contenido	Según su forma
Hidrofílicas Lipofílicas	Redondas Ovaladas Oblongas Tubulares

Fuente: Elaboración propia

2. Ventajas y desventajas

- Incremento en la velocidad de absorción

A diferencia de las tabletas que requieren un tiempo de desintegración para obtener gránulos o partículas finamente divididas, las cápsulas blandas pueden transportar el principio activo ya disuelto que será liberado con la ruptura de la cubierta de gelatina. Esta característica permite que el principio activo entre en contacto con el fluido gastrointestinal a mayor velocidad, incrementando así su velocidad de absorción. Es útil especialmente para principios activos de baja solubilidad acuosa (4).

- Uniformidad de dosis de principios activos de baja dosis

Incorporar el principio activo en solución dentro de una cápsula contrarresta los problemas de uniformidad de contenido comparado

con otras formas sólidas orales. Esta ventaja es importante sobre todo cuando se encapsulan principios activos de baja dosis (4).

- Incorporación de principios activos líquidos oleosos

Algunos principios activos de naturaleza lipofílica se presentan como líquidos oleosos difíciles de comprimir. Las formulaciones de cápsulas blandas ofrecen la ventaja de incorporarlos dentro de matrices lipofílicas, facilitando su administración (4).

- Seguridad durante la manipulación de principios activos citotóxicos

Durante la fabricación de tabletas o en el llenado de cápsulas duras se generan partículas de polvo en el ambiente de trabajo que podrían ser de alto riesgo si se trata de principios activos citotóxicos o altamente potentes. Se disminuye dicho riesgo si es que el principio activo se encuentra disuelto y contenido dentro de una cápsula blanda (4,5)

- Tiempo de manufactura de cápsulas blandas

La etapa de secado de las cápsulas blandas puede tardar hasta 14 días cuando el material de relleno es de naturaleza hidrofílica (4). Este inconveniente alarga los tiempos de producción destinados por producto.

- Bajo rendimiento durante la fabricación de cubierta de gelatina

La merma del líquido de cubierta de gelatina que se pierde durante la regulación de la máquina puede llegar hasta el 30% (6). Sin embargo, este inconveniente puede ser superado con la reutilización de gelatina.

3. Composición de la cubierta

La composición de la cubierta abarca principalmente gelatina, plastificante(s) y agua. Adicionalmente puede utilizarse agentes opacificantes, colorantes y conservantes.

- Gelatina

Según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP/NF), la gelatina es un producto obtenido por hidrólisis parcial del colágeno derivado de la piel, tejido conectivo y huesos de animales. Se deriva del colágeno por desnaturalización con la adición de un ácido diluido (gelatina tipo A) o una base diluida (gelatina tipo B) (2).

Dentro de sus características físicas, puede encontrarse como láminas, escamas, fragmentos, polvo grueso o polvo fino. Su color varía de amarillo a ámbar, dependiendo del tamaño de partícula. Es termorreversible, es decir, tiene la capacidad de solubilizarse a altas temperaturas y realizar una transición de sólido a gel a relativamente bajas temperaturas. Es estable tanto en estado sólido como en solución acuosa; sin embargo está propensa a contaminación microbiana cuando se encuentra en solución (7,8)

Su composición química consta de proteínas hidrosolubles (84 -90 %), sales minerales (1-2%) y agua (8-15%). Dentro de la fracción proteica se encuentran en su mayor proporción los aminoácidos esenciales, seguidos de glicina, prolina, hidroxiprolina, ácido glutámico, arginina, alanina y ácido aspártico. Estos aminoácidos forman un polímero con un peso molecular de 15000 a 250000 Da (2,9)

Debido a la presencia del grupo carboxilo y del grupo amino característico de las proteínas, la gelatina tiene una naturaleza anfótera que determina sus propiedades electrolíticas. De esta forma, el tratamiento ácido (gelatina tipo A) confiere un punto isoeléctrico de 7,0

a 9,0; mientras que el tratamiento alcalino (gelatina tipo B), un punto isoeléctrico de 4,7 a 5,3. Esta diferencia se debe a que durante la hidrólisis alcalina ocurre la desaminación de los aminoácidos asparagina y glutamina, resultando en la producción de grupos carboxílicos libres (2)

La función de la gelatina dentro de la cubierta de la cápsula blanda es actuar como un agente formador de película. Los atributos de calidad de la gelatina como excipiente en cápsulas blandas están relacionados con el valor Bloom, viscosidad, contenido de hierro, tamaño de partícula y recuento microbiano (2,3,10).

“El valor Bloom, también llamado consistencia del gel, consiste en el peso en gramos requerido para empujar un pistón de diámetro de 12,7 mm a una profundidad de 4 mm en una gelatina al 6,67% (peso/peso) en agua, almacenada de 16 a 18 horas a una temperatura de 10 °C” (2). En otras palabras, es la medida de la resistencia de la gelatina a la compresión y se reporta en Bloom-gramos o únicamente en gramos. La consistencia del gel se incrementa en relación directa con el peso molecular de la gelatina y cuando el pH se acerca a la neutralidad. Los valores recomendados fluctúan entre 150-250 g (3,10)

La viscosidad es otro atributo que, sumado a la consistencia del gel, facilita la maquinabilidad de la gelatina durante la etapa de encapsulado. Se determina a una concentración de 6,67 % de gelatina en agua a 60 °C y su rango fluctúa entre 2,8 – 4,5 mPa.s (3,10)

El contenido de hierro proviene principalmente del agua utilizada para la producción de gelatina (2). Como metal, puede actuar como catalizador de agentes oxidantes tales como peróxido de hidrógeno, produciendo radicales altamente radioactivos de hidroxilo en la denominada reacción de Fenton (11)

El tamaño de partícula es un atributo que está relacionado a la etapa de preparación del líquido de cubierta de gelatina. Se recomienda que su tamaño de partícula esté por debajo de 500 µm para no interferir con la mezcla en el reactor ni formar aglomerados (10)

La gelatina es el polímero de elección para la producción de cápsulas blandas debido a su capacidad de formar láminas resistentes, elásticas y de espesores definidos. Esto es importante porque garantizará la manufacturabilidad de la gelatina durante la formación de láminas en los tambores, el sellado y el posterior secado.

- Plastificante(s)

La función de los plastificantes es reducir las fuerzas intermoleculares entre las cadenas proteicas de la gelatina. De esta forma, reducen la movilidad de sus cadenas y disminuyen la temperatura de transición vítrea. Adicionalmente, el efecto plastificante se debe a la higroscopicidad del plastificante que permite absorber humedad e incrementar la permeabilidad de la cubierta (4,12).

El tipo y la cantidad de plastificante tienen impacto en la estabilidad físicoquímica de la cápsula. Los plastificantes comúnmente utilizados son la glicerina, grados especiales de sorbitol, soluciones de sorbitol/sorbitán, propilenglicol o polietilenglicoles de bajo peso molecular. La cantidad habitual representa el 20 a 30 % en peso de la cubierta (4,8)

El excipiente que ha sido ampliamente utilizado como plastificante es la glicerina debido a su adecuada interacción con la gelatina y alta higroscopicidad. Otra alternativa plastificante es el sorbitol, bajo la forma de una solución no cristizable que contiene no menos de 45% peso/peso de D-sorbitol. Asimismo, el propilenglicol puede actuar como plastificante; sin embargo, no se recomienda su uso debido a su alto

poder solubilizante para la gelatina, pudiendo desestabilizar la estructura de la cubierta (2,12)

- Agua purificada

La cantidad de agua purificada representa el 30 a 40 % en peso de la cubierta. Actúa como el vehículo para disolver la gelatina y facilita la maquinabilidad de la misma durante la etapa de encapsulado. Una vez formada la cápsula, el exceso de agua será eliminado durante la etapa de secado hasta alcanzar un equilibrio. Este equilibrio está determinado por la cantidad de agua que queda unida a las moléculas de gelatina, constituyendo el agua estructural (2,4)

Al igual que los plastificantes propiamente dichos, el agua aporta flexibilidad a la gelatina; sin embargo su efecto disminuye luego que la cápsula atraviesa la etapa de secado como parte de su proceso de manufactura (3)

- Agentes colorantes y opacificantes

El uso de agentes colorantes permite distinguir e identificar a un producto en específico, aportando elegancia o facilitando su reconocimiento por parte del paciente. Pueden ser colorantes hidrosolubles, lacas o pigmentos. Deben ser compatibles con los componentes de la formulación y capaces de mantener su color durante la estabilidad del producto (2,3,8)

Los agentes opacificantes sirven como barrera de protección frente a la luz para principios activos fotosensibles. También son útiles desde un punto de vista estético, cuando el contenido de la cápsula es una suspensión u otro sistema disperso. Además, la adición de un opacificante puede disminuir la permeabilidad del oxígeno durante su paso hacia el contenido de la cápsula. El agente opacificante también

puede utilizarse junto a un colorante y obtener una coloración opaca (2,4)

El agente opacificante más utilizado es el dióxido de titanio, cuyo porcentaje de uso recomendado fluctúa entre 0,5-1,0% en peso de la cubierta. Es un polvo blanco, amorfo, inodoro, insípido e insoluble en agua. Su naturaleza hidrofóbica requiere una adecuada dispersión y humectación antes de ser adicionado a la solución de gelatina (2,7)

- **Conservantes**

Los conservantes son excipientes utilizados para evitar la proliferación microbiana en el proceso de elaboración de la gelatina. Sin embargo, la tendencia es evitar el uso de conservantes debido a que la cubierta de gelatina incluye componentes humectantes que reducen la actividad del agua tales como glicerina y sorbitol (6,8)

La principal fuente de contaminación microbiana en las cápsulas blandas proviene de mohos y levaduras más que de bacterias. Es por ello que, en algunas formulaciones, se incluyen derivados del ácido parahidroxibenzoico, también conocido como parabenos (6)

4. Composición del material de relleno

El material de relleno, según su naturaleza, puede ser hidrofílico o lipofílico. Asimismo, el principio activo puede encontrarse como solución o suspensión. El último paso de fabricación del material de relleno consiste en la desgasificación del líquido, cuya criticidad impacta en la viscosidad, uniformidad de mezcla, uniformidad de contenido y la estabilidad físico química del producto (12).

- **Material de relleno de naturaleza hidrofílica**

Las cápsulas blandas de contenido hidrofílico contienen en su mayoría polietilenglicoles de bajo peso molecular como vehículos debido a que

éstos mejoran la solubilidad de principios activos poco solubles, así como glicerina, propilenglicol y agua (2).

- Material de relleno de naturaleza lipofílica

La composición de estos materiales de relleno está diseñada a base de ácidos grasos libres, ésteres de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos polietoxilados (12).

5. *Fabricación de cápsulas blandas*

Para la fabricación de cápsulas blandas, es necesario contar con el líquido de cubierta de gelatina y el material de relleno fabricados previamente. Estos dos componentes serán utilizados durante el encapsulado. Posteriormente, las cápsulas obtenidas serán sometidas a una etapa de secado y, finalmente, a la inspección y envasado (2,4).

- Preparación del líquido de cubierta de gelatina

La fabricación del líquido de cubierta de gelatina comprende la disolución de gelatina en agua a $80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de los plastificantes. Adicionalmente, puede contener agentes opacificantes, colorantes y conservantes. El líquido de cubierta preparado es sometido a presión de vacío con el objetivo de obtener una solución translúcida, homogénea y libre de burbujas. El tiempo de vida útil luego de haber sido fabricada la solución, así como su temperatura de almacenamiento deben ser monitorizados para garantizar la viscosidad, consistencia y aspecto de la solución (2).

- Fabricación del material de relleno

La fabricación del material de relleno sigue las etapas estandarizadas de fabricación de soluciones o suspensiones. La diferencia radica en que el líquido obtenido deberá ser sometido a presión de vacío para eliminar el aire atrapado que no solamente afecta el aspecto del

producto obtenido, sino también puede estar relacionado con la estabilidad físicoquímica durante el tiempo de vida útil (2)

- Encapsulado

La fabricación industrial de cápsulas blandas se remonta al año 1933 con la invención de un método conocido como “rodillos o matrices rotatorias” por R.P. Scherer. Actualmente este método ha sido optimizado logrando un alto rendimiento y una exactitud de dosificación de $\pm 1-3 \%$ (8).

Durante la formación de la superficie de sellado es necesario que dos porciones opuestas de cada matriz giratoria converjan entre sí en un sellado inicial. Gracias a este sellado, se formará una cavidad donde el material de relleno será inyectado. Posteriormente, se sellará toda la cápsula mediante un sellado superior que será el que determine la integridad final de la cápsula (2,13)

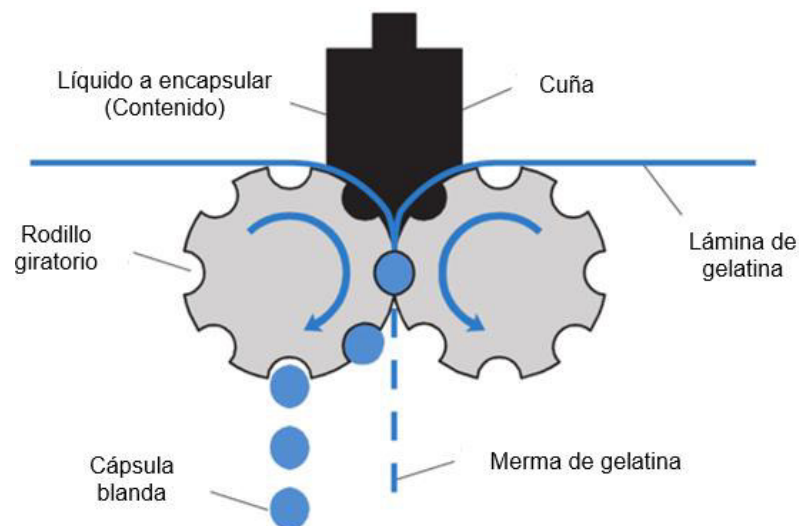


Figura 1: Mecanismo de formación de cápsula blanda.

Fuente: Ferdinando J et al. (4)

- Secado

Después del encapsulado, la cápsula posee un elevado porcentaje de agua tanto en la cubierta externa como en la cavidad interna, lo cual le

otorga una consistencia muy blanda y húmeda. Por tanto, el objetivo de esta etapa es alcanzar el equilibrio de agua y evitar cambios en su consistencia o en sus propiedades físicoquímicas durante el tiempo de vida útil del producto (2).

Las cápsulas obtenidas son sometidas a un secado primario que se realiza en túneles rotatorios con estaciones consecutivas. Esta etapa se caracteriza por ser de baja intensidad, corto tiempo y recircular aire seco a temperatura menor a 35 °C. Luego de ello, las cápsulas se someten a un secado secundario en una cámara mantenida a una temperatura determinada (21-24 °C) y baja humedad relativa (20-30 %). Es en esta etapa donde alcanzará el equilibrio físico-químico (2).

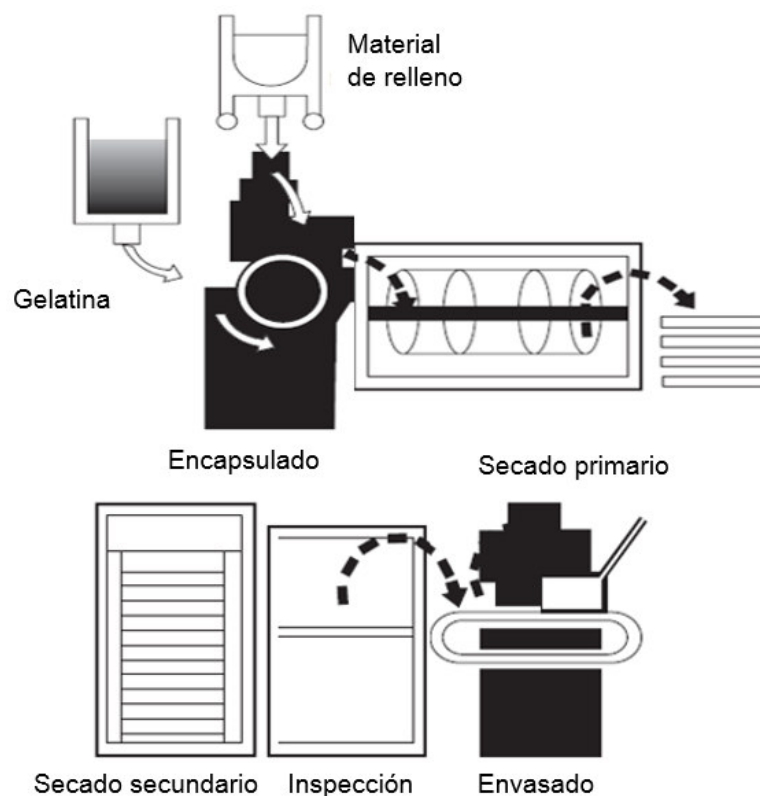


Figura 2: Etapas del proceso de fabricación de cápsulas blandas.
Fuente: Tabibi E et al. (1)

III. METODOLOGÍA

Para el presente estudio, se realizó búsquedas bibliográficas en fuentes de información primarias y secundarias.

Fuentes de información primarias:

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect y Scopus. Se han aceptado los artículos más relevantes publicados en los diez últimos años. Las palabras clave utilizadas fueron: softgel, rotary die machine, gelatin, dissolution, cross-linking, seal integrity; mientras que los operadores booleanos fueron “AND” y “OR”. Asimismo, la revisión bibliográfica incluyó fuentes primarias como libros, tesis, patentes y publicaciones oficiales, tales como la Farmacopea de los Estados Unidos.

Fuentes de información secundarias:

Asimismo, la revisión bibliográfica incluyó enciclopedias, sitios web y artículos de proveedores de insumos para la fabricación de cápsulas blandas, tales como Procaps[®]

IV. RESULTADOS

En las siguientes secciones se describirán tanto los factores de la formulación como de la etapa de encapsulado que tienen influencia sobre los atributos de calidad de las cápsulas blandas.

En primer lugar, se explicará los factores que afectan a las pruebas de desempeño, tal como la disolución (14). La importancia de este atributo radica en su estrecha relación con la biodisponibilidad; ya que evalúa la liberación in vitro de un fármaco a partir de una forma farmacéutica, en este caso, cápsula blanda.

Posteriormente, se desarrollarán los factores que afectan a las pruebas de calidad. Dentro de éstas, se encuentran de mayor a menor criticidad: integridad de sellado, aspecto, uniformidad de contenido, valoración del principio activo, peso promedio, contenido de agua e impurezas (14). La integridad de sellado encabeza la lista debido a que garantiza la dosis completa del medicamento. Seguidamente, el aspecto indica la consistencia o fragilidad de la cápsula y a su vez está influenciado principalmente por la etapa de secado. Luego se mencionará a la uniformidad de contenido, cuya importancia radica en asegurar el adecuado grado de uniformidad del principio activo entre las unidades de dosificación. Finalmente, se describirá a la valoración, peso promedio e impurezas.

1. Factores asociados a la FORMULACIÓN que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas

En la presente sección se describirán los factores de la formulación que impactan sobre ocho atributos de calidad de las cápsulas blandas, con vistas a identificar aquellos factores que guardan una mayor relación con la calidad de cápsulas blandas.

1.1 Disolución y tiempo de desintegración

La disolución es considerada como prueba de desempeño de las cápsulas blandas debido a que evalúa un atributo de calidad vinculado con estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (14) . Comprende las etapas de ruptura de cubierta de la cápsula, liberación o dispersión del material de relleno y la disolución del principio activo. La importancia de la disolución in vitro radica en la correlación con la disolución in vivo y, por ende, garantiza la absorción del principio activo.

Por otro lado, el tiempo de desintegración mide el período que tarda en desintegrarse la cubierta de la cápsula en un medio acuoso y es considerado como una prueba de calidad de los medicamentos (14) ; sin embargo, en las cápsulas blandas cuyo principio activo se encuentra disuelto, la desintegración de la cubierta de gelatina será el paso limitante que garantice la liberación del medicamento y, por ende, la absorción del mismo. Es por esta razón, que el tiempo de desintegración toma importancia en como una prueba de desempeño bajo estas condiciones.

Para etapas tempranas de desarrollo y evaluación de las formulaciones, se recomienda utilizar la prueba de la ruptura que consiste en el tiempo necesario para que la cubierta de la cápsula se fisure y libere el material de relleno. Esta prueba será útil sólo cuando el material de relleno sea una solución hidrofílica (15).

Diversos autores coinciden en afirmar que es factible sustituir la prueba de disolución por la prueba del tiempo de desintegración, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones: “1) la solubilidad del principio activo debe fluctuar entre 1,2 a 6,8; 2) el principio activo se debe liberar rápidamente (más del 80% en 15 minutos) y; 3) debe existir una relación directa entre disolución y desintegración.” (15)

Uno de los problemas más frecuentes que afectan a la disolución y al tiempo de desintegración tiene como principal responsable al fenómeno denominado cross-linking.

- ***Cross-linking***

El fenómeno de cross-linking o entrecruzamiento de las cadenas de gelatina es uno de los problemas más frecuentes que afectan a la disolución y al tiempo de desintegración de las cápsulas blandas. Este fenómeno consiste en la formación de una red tridimensional de alto peso molecular alrededor de la cubierta de gelatina, con pérdida de los grupos ionizables amino y carboxílico propios de la gelatina (2). Por esta razón, la solubilidad acuosa de la gelatina disminuye y se retarda el tiempo de desintegración y la disolución del principio activo.

El origen de este fenómeno tiene dos causas establecidas: exposición a altas temperaturas y la interacción química con grupos funcionales aldehídos (2). En ambas situaciones, el efecto es el mismo; sin embargo, poseen distintos mecanismos.

- ❖ Cross-linking ocasionado por interacción de gelatina con aldehídos.

El mecanismo químico se explica a través de la formación de enlaces metileno entre dos grupos funcionales de cadenas adyacentes o dentro de la misma cadena de gelatina. Se propone que los grupos funcionales involucrados son el grupo amino y el guanidino de los aminoácidos lisina y arginina, respectivamente (ver figura 3) (2)

- ❖ Cross-linking ocasionado por exposición a altas temperaturas

El mecanismo asociado a la exposición a altas temperaturas consiste en una reacción de condensación entre grupos carboxilos y grupos amino, pudiendo ser en cadenas adyacentes o dentro de la misma cadena (ver figura 4) (2)

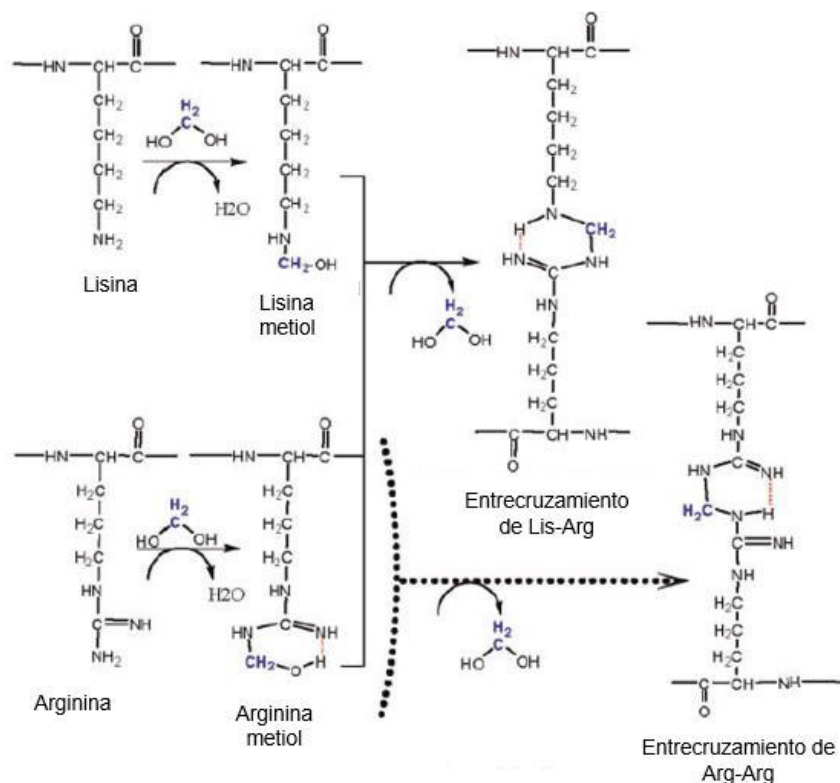


Figura 3: Posible mecanismo de formaciones de uniones metileno entre las cadenas adyacentes o dentro de la misma cadena de gelatina. Fuente: Gullapalli RP (2)

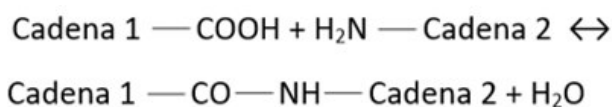


Figura 4: Posible mecanismo de reacción de condensación entre grupos funcionales entre cadenas adyacentes o dentro de la misma cadena de gelatina. Fuente: Gullapalli RP (2)

• **Contenido de hierro de la gelatina**

Los mecanismos que desencadenan el cross-linking en la gelatina son la exposición a elevadas temperaturas y a agentes oxidantes. Un ejemplo de estos últimos es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual interactúa con el hierro presente en la gelatina mediante la reacción de Fenton (ver figura 5), conllevando a la producción de radicales hidroxilo ($\text{OH}\cdot$). Los radicales hidroxilos oxidan a la cadena de aminoácidos y al carbono central provocando la escisión o cross-linking de las cadenas de gelatina. (11)

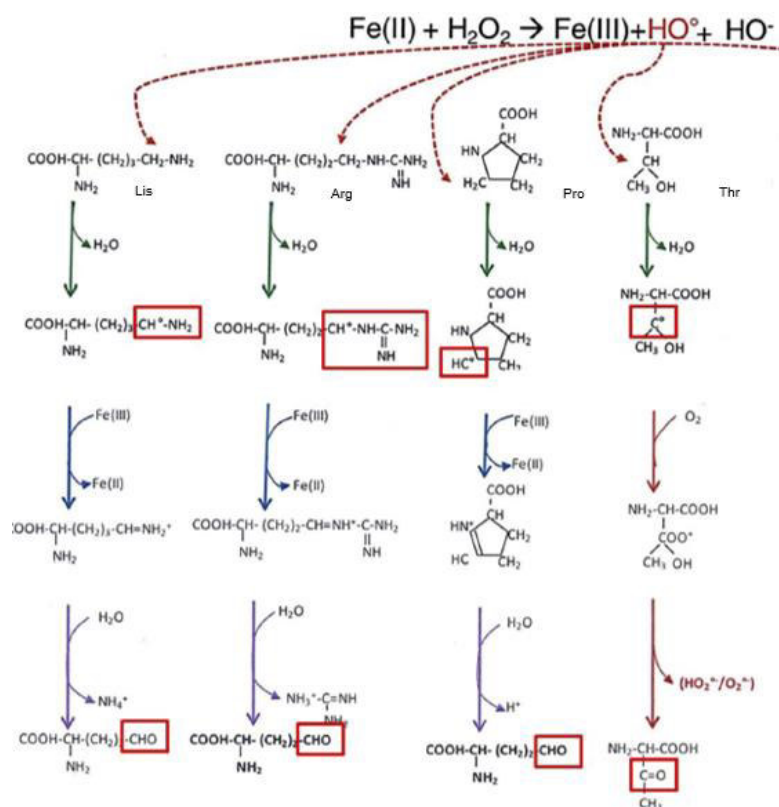


Figura 5: Oxidación de funciones amina a funciones aldehídos en aminoácidos mediante reacción de Fenton entre el hierro y el peróxido de hidrógeno. Fuente: Duconseille A et al. (11)

El peróxido de hidrógeno es uno de los responsables de los cambios en la consistencia de la gelatina porque provoca la escisión de la unión peptídica y la polimerización de las cadenas en la gelatina (11).

El hierro presente en la gelatina proviene principalmente del agua utilizada durante su fabricación como materia prima y no debe exceder de los 15 ppm (2).

Una estrategia para prevenir la degradación química ocasionada por el hierro es incluir dentro de la formulación de la cubierta de gelatina a un agente quelante como el ácido etilendiaminotetraacético (16).

La gelatina puede estar en contacto con peróxido de hidrógeno ya sea por degradación de alguno de los componentes de la cápsula o por condiciones elevadas de temperatura durante el almacenamiento del

producto. Esta exposición conllevará al entrecruzamiento de las cadenas de gelatina y ocasionará un cambio en su consistencia afectando al aspecto y a la disolución del principio activo.(2)

- ***pH del material de relleno***

Los radicales amino y guanidina de los aminoácidos lisina y arginina, respectivamente, son los responsables de la formación de cross-linking de la gelatina. Estos grupos funcionales existen en sus formas protonadas a pH ligeramente ácidos (2,5 a 7,5). En cambio, a pH alcalinos adquieren su forma no protonada y se vuelven vulnerables frente a grupos funcionales aldehídos presentes ya sea por el principio activo, excipientes o por alguna impureza generada durante la estabilidad del producto (2).

- ***Presencia de aldehídos en excipientes***

Una de las causas más frecuentes de cross-linking químico es la exposición a aldehídos originada a partir de la autooxidación de excipientes que contienen grupos de polioxietileno en su estructura química, tales como polietilenglicoles (ver figura 6), metoxipolietilenglicoles, ésteres de ácido graso de polioxietileno, polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado y polioxilado 40. (2)

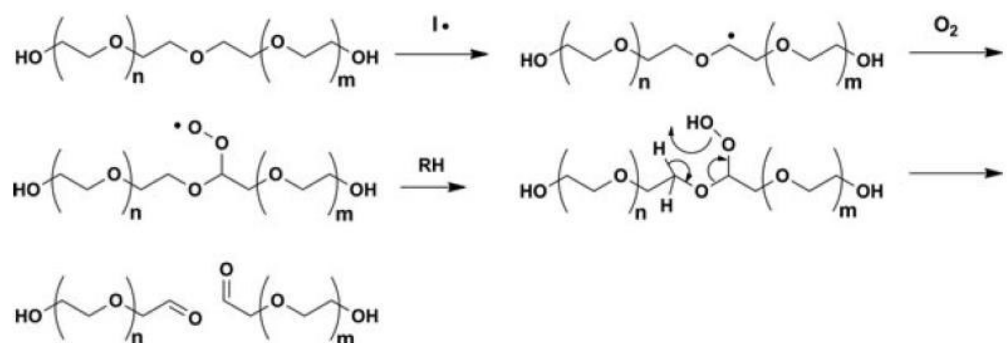


Figura 6: Mecanismo propuesto para la oxidación de PEG a PEG-aldehído. Fuente: Hemenway JN et al. (17)

Otros excipientes que también pueden ocasionar cross-linking son los carbohidratos reductores frecuentemente utilizados como suplementos dietarios. Su mecanismo se atribuye a la reacción de Maillard (6)

Una alternativa para prevenir el cross-linking originado por aldehídos consiste en formular el líquido contenido con un valor de pH relativamente ácidos. Estudios mencionados por Gullapalli R. demostraron que la gelatina expuesta a aldehídos mantiene a los aminoácidos lisina y arginina en sus formas protonadas cuando están en medio ácido. Sin embargo, estos aminoácidos adquieren una forma no protonada cuando están en medio alcalino, lo cual permite que puedan reaccionar con aldehídos formando cross-linking (2). Si bien ésta puede ser una estrategia en la formulación, se debe evitar formular a pH muy ácidos ya que se alterará la viscosidad y consistencia de la gelatina, haciendo que el sellado sea muy débil durante el encapsulado y pueda presentarse fuga del material de relleno durante la estabilidad de la cápsula blanda.

Un excipiente alternativo a la gelatina para evitar los problemas de cross-linking causados por funciones aldehídos es la gelatina succinada. Esta gelatina modificada a través de una reacción con ácido succínico reduce los radicales amino y evita que los aldehídos puedan interaccionar con ellos; sin embargo afecta la permeabilidad de la cubierta (2,6).

Se recomienda también incluir excipientes que contengan grupos amino (por ejemplo, glicina y lisina) dentro de la composición de la cubierta para que compitan con los grupos amino de la gelatina en la interacción con los aldehídos (2).

- ***Fármacos con grupos funcionales carbonilo***

Así como los excipientes pueden ser fuente de cross-linking, algunos fármacos tales como nimesulida, rofecoxib y antibióticos macrólidos también inducen cross-linking debido a que presentan grupos funcionales carbonilo en su estructura química (18)

1.2 Integridad de sellado

- **Viscosidad del material de relleno**

Es importante garantizar que el material de relleno no quede atrapado dentro de la superficie de sellado, sobre todo con el sellado superior. Por ello, se recomienda que los materiales de relleno no excedan una viscosidad de 20000 cP (6).

- **pH del material de relleno**

El pH del material de relleno debe fluctuar entre 2,5 a 7,5 (2,6). Los valores por debajo de 2,5 desestabilizarán la estructura proteica de la gelatina, disminuyendo la consistencia o poder gelificante (6). Al disminuir el poder gelificante de la gelatina, la superficie de sellado será débil y podría presentarse fuga del material de contenido.

- **Valor Bloom de gelatina**

La definición de valor Bloom consiste en el peso en gramos requerido para empujar un pistón de diámetro de 12,7 mm a una profundidad de 4 mm en una gelatina 6,67% peso/peso en agua, almacenada de 16 a 18 horas a una temperatura de 10 °C (2).

Los valores Bloom asignados a la gelatina para ser utilizada como polímero formador de película, en cápsulas blandas, fluctúan entre 150 a 250 gramos. Sin embargo, los valores más altos se reservan para las cápsulas cuyas dimensiones y tamaño sean lo suficientemente grandes para que exista el riesgo que el material de relleno desestabilice la superficie de sellado (2).

Tabla 2: Rangos de valores Bloom asignados para la gelatina en cápsulas blandas

Mínimo (g)	Máximo (g)	Autor
160	210	(Jones, 2017)
160	175	(Rousselot, 2014)
150	250	(Gullapalli, 2010)
150	200	(Reich, 2004)

Fuente: Elaboración propia

- ***Tamaño de partícula del principio activo***

Si la solubilidad del principio activo no es lo suficientemente alta como para garantizar su estabilidad, existe la posibilidad de incorporarlo como suspensión. Si así fuera el caso, es importante asegurar que su tamaño de partícula no interfiera con la superficie de sellado que potencialmente, causaría pérdida de la integridad de sellado y, por ende, la pérdida del material de relleno.

- ***Componentes insolubles de la cubierta***

Algunos componentes insolubles son utilizados en formulaciones de la cubierta de la cápsula por alguna funcionalidad específica (colorantes insolubles u opacificantes). En grandes proporciones, estos componentes pueden impactar negativamente en la integridad de sellado ya que, al estar suspendidos, podrían interferir en la superficie de sellado ocasionando la pérdida del material de relleno contenido dentro de la cápsula. (6). El porcentaje de uso recomendado para agentes opacificantes como el dióxido de titanio es entre 0,5 a 1,0 % (2).

- ***Capacidad de la cápsula***

El volumen del material de relleno tiende a aumentar durante la etapa de secado sobre todo en cápsulas de naturaleza hidrofílica. Por ello, se debe establecer un margen suficiente para que este incremento en volumen no impacte en el aspecto. Gennadios A. recomienda que este margen sea del 10, 20 y 30 % de la capacidad máxima para las cápsulas oblongas, ovaladas y redondas, respectivamente (6).

1.3 Aspecto

- ***Excipientes hidrofílicos en el material de relleno***

Los vehículos hidrofílicos comúnmente utilizados en las formulaciones de cápsulas blandas de naturaleza hidrofílica comprenden al propilenglicol, glicerina, alcohol, agua y a los polietilenglicoles. Sin

embargo, el propilenglicol, la glicerina e incluso el agua también actúan como plastificantes de la cubierta. Por esta razón, se recomienda que la suma de cualquiera de los excipientes mencionados no exceda el 10 % de la formulación del material de relleno (2,6). Si la cubierta de la cápsula adquiere una concentración de plastificantes en exceso, se afectará las propiedades físicas de las cápsulas, presentando mayor flexibilidad, retención de agua y permeabilidad.

Otro grupo de excipientes comúnmente utilizado corresponde a los polietilenglicoles (PEGs) (2). Sin embargo, debido a su afinidad por el agua y la glicerina, ambos componentes de la cubierta, los PEGs pueden atraerlos hacia el interior y la cápsula perderá el efecto plastificante. En consecuencia, las cápsulas presentarán un aspecto frágil y quebradizo.

Éstos también actúan como plastificantes y pueden migrar hacia la superficie de la cubierta, desencadenando un fenómeno conocido como “blooming” o “blushing”. Este fenómeno ocurre cuando la concentración de plastificantes excede la compatibilidad con la gelatina, separándose del polímero (19). Una característica adicional a este fenómeno es la influencia del peso molecular del polietilenglicol. A mayor peso molecular, existe menor polaridad y solubilidad, haciendo más difícil su interacción con la gelatina.

- ***Excipientes volátiles en el material de relleno***

El alcohol etílico y otros solventes volátiles tienen restricción de uso como excipientes dentro del líquido contenido porque se difundirán rápidamente a través de la cubierta, llevando consigo componentes del contenido (2). El impacto en el aspecto es la posible cristalización o precipitación del fármaco debido a la migración del componente volátil, frecuentemente utilizado como co-solvente.

A pesar de ello, existen alternativas para prevenir la volatilización del alcohol etílico. Diversos autores sugieren reemplazar la glicerina (plastificante de la cubierta) por polioles como xilitol, sorbitol, mezcla de sorbitol/sorbitán para reducir la velocidad y magnitud de difusión del alcohol etílico hacia la cubierta (1,3).

- ***Componentes insolubles de la cubierta***

Dentro de los diversos excipientes insolubles incluidos en la cubierta destaca el dióxido de titanio, cuya función consiste en dificultar el paso del oxígeno y de la luz a través de la cubierta, protegiendo principalmente a principios activos fotosensibles. Sin embargo, una inadecuada dispersión durante la preparación de la cubierta de gelatina o utilizar una concentración excesiva conllevará a que las cápsulas presenten una textura áspera en su superficie. Es por ello que la cantidad recomendada no debe exceder el 1% de la formulación de la cubierta (6).

- ***Migración de agua durante etapa de secado***

Si bien la migración de agua es un fenómeno frecuente durante la etapa de secado de cápsulas de contenido acuoso, también puede presentarse en menor proporción en cápsulas de contenido oleoso. En caso el principio activo sea altamente lipofílico, podría precipitar o presentar separación de fases, cuyo impacto será en el aspecto y posible degradación del activo (1). Es por esta razón que se recomienda incluir un surfactante para prevenir esta interacción, además de mejorar la biodisponibilidad oral del principio activo mediante la emulsificación del relleno oleoso en el tracto gastrointestinal.

- ***Cantidad y tipo de plastificante***

La cantidad y tipo de plastificante utilizado en las formulaciones de cubierta impactarán en el aspecto de las cápsulas blandas debido a que esos excipientes garantizan la estabilidad física del producto durante la manufactura y el almacenamiento (18).

Incluir cantidades de plastificante por encima de lo óptimo, afectará las propiedades físicas de las cápsulas, presentando mayor flexibilidad, retención de agua y permeabilidad. Mientras que cantidades por debajo de lo óptimo, no brindará la flexibilidad característica de las cápsulas blandas e incluso les conferirá una consistencia muy frágil y quebradiza, siendo además propensa a la ruptura de la cubierta (2).

La cantidad de plastificante también está influenciada por la naturaleza del contenido. Se recomienda que las cápsulas de contenido hidrofílico contengan mayor efecto plastificante que las de contenido lipofílico para compensar la migración del plastificante hacia el contenido durante la estabilidad del producto (6).

El plastificante más utilizado en las formulaciones de cubierta de gelatina es la glicerina debido a su bajo peso molecular y alta higroscopicidad. Sumado a ello, su baja temperatura de transición vítrea de -93°C le confiere mayor plasticidad a la gelatina, reduciendo las interacciones entre las proteínas de la gelatina e incrementando la movilidad de las cadenas proteicas (2). Sin embargo, debido a su alta higroscopicidad puede absorber humedad rápidamente, obteniéndose cápsulas muy blandas, pegajosas entre sí.

Por otro lado, los polietilenglicoles representan otra alternativa de plastificantes. Su habilidad para actuar como plastificante depende del número de grupos hidroxilo por mol, peso molecular, solubilidad y polaridad. Aquellos de bajo peso molecular son los que tienen mayor número de grupos hidroxilo y mayor higroscopicidad que los de alto peso molecular. Sin embargo, los polietilenglicoles tienden a migrar hacia la superficie de la cubierta, ocasionando un fenómeno llamado “blooming” o “blushing” que consiste en la separación del plastificante y de la gelatina por un exceso de compatibilidad entre ambos (2).

El sorbitol es una tercera alternativa de plastificantes; aunque éste tiende a cristalizarse cuando se almacena a condiciones de baja humedad. Por ello se ha desarrollado un sorbitol parcialmente deshidratado. Este excipiente es una mezcla de D-sorbitol, 1,4-sorbitan, manitol y agua que no presenta tendencia a la cristalización y es menos higroscópico que la glicerina. La efectividad como plastificante de esta mezcla se debe principalmente al contenido de 1,4-sorbitan y su interacción con la matriz de gelatina. (2). También se recomienda utilizar soluciones de sorbitol no cristalizables que son una mezcla de sorbitol y anhídridos de sorbitol u oligosacáridos hidrogenados (6).

Debido a la naturaleza higroscópica de la glicerina, las cápsulas que la utilizan como plastificante son menos resistentes a la humedad y más permeables al oxígeno o componentes volátiles. En un estudio citado por Gullapalli (2), se evaluó la permeabilidad cuatro plastificantes: glicerina, hexaglicerol, decaglicerol y de una mezcla de glicerina y sorbitol; sobre una lámina de gelatina expuesta a 72% de humedad relativa y a temperatura ambiente. De los resultados, se obtuvo que la glicerina es la que presenta mayor coeficiente de permeabilidad al oxígeno, seguido de la mezcla de glicerina y sorbitol y de los otros polioles (2). Por esta razón, se recomienda utilizar una combinación de glicerina y sorbitol para evitar una mayor permeabilidad de la cubierta de la cápsula que será perjudicial sobre todo en el secado y estabilidad de cápsulas blandas de contenido hidrofílico; y para principios activos sensibles al oxígeno.

- ***Migración de colorantes de la cubierta hacia el material de relleno***

Si la cubierta de la cápsula blanda de naturaleza hidrofílica incluye colorantes, se recomienda incluir un menor porcentaje de dicho colorante dentro de la formulación del material de relleno debido a la posible migración de color durante la estabilidad del producto (3). El

colorante migra hacia el interior de la cápsula debido a la afinidad por el agua, que es característico de las cápsulas blandas cuyo contenido es hidrofílico.

- ***Tamaño de partícula de gelatina***

La manufacturabilidad de la gelatina puede verse afectada por un tamaño de partícula mayor a 500 micrómetros debido a la dificultad para poder disolverse dentro del reactor, formando grumos (10)

- ***Inestabilidad de colorantes***

Los colorantes son utilizados como excipientes funcionales para brindar elegancia o diferenciación. Sin embargo, muchos de éstos han sido motivo de controversia. Por ejemplo, se ha reportado que el colorante FD&C azul #2 tiene pobre estabilidad y por tanto, debería ser evitado como colorante en formulaciones de cubierta de gelatina. De la misma forma, la fotosensibilidad del colorante FD&C #1 o reacciones alérgicas del colorante FD&C amarillo #5 han evidenciado la relación costo-beneficio de incluir estos colorantes (6).

Una alternativa frente a la inestabilidad o toxicidad de estos colorantes consiste en utilizar óxidos de hierro sintéticos. Se encuentran disponibles en colores amarillo, rojo y negro. Son insolubles en agua y, por tanto, el efecto colorante es mediante la dispersión sobre la solución de gelatina. Su estabilidad frente al calor, luz, pH y oxidación es excelente (6).

1.4 Uniformidad de contenido

- ***Tamaño de partícula del principio activo***

La cavidad de las cápsulas blandas puede contener al principio activo disuelto o disperso en un vehículo de naturaleza hidrofílica o lipofílica. Si el principio activo se encuentra disperso, el líquido será considerado una suspensión y se recomienda que su tamaño de partícula sea de

180 mm o más fino con la finalidad de garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación (2,6).

La influencia del tamaño de partícula en las suspensiones está determinada según la ecuación de Stokes (ver figura 7) (4).

$$v = \frac{d^2 g (\rho - \rho_0)}{18\eta}$$

Figura 7: Ecuación de Stokes

De acuerdo a la Ley de Stokes, “v” es la velocidad de caída de las partículas (sedimentación), “d” es el diámetro de la partícula, “g” es la gravedad, “ρ” es la densidad de la partícula, “ρ₀” es la densidad del medio y “η” es la viscosidad del fluido. De esta ecuación se desprende que a mayor tamaño de partícula, mayor será la velocidad de sedimentación, por lo que se recomienda disminuir la velocidad de sedimentación utilizando partículas menores a 180 mm. Asimismo, se puede predecir la relación con la viscosidad debido a que la velocidad de sedimentación varía en relación inversa con la densidad del medio. Tanto el tamaño de partícula como la densidad del medio son variables que se pueden modificar con ajustes en la formulación. Sin embargo, variables como la gravedad y densidad de la partícula no podrán ser modificadas con variables de la formulación.

- **Viscosidad del material de relleno**

El mecanismo de encapsulado comprende la formación de la cavidad de la cápsula y la posterior inyección del material de relleno que contiene al principio activo. Para ello, se requiere que la viscosidad del material de relleno en la tolva no interfiera con el llenado del peso requerido. Se recomienda que este valor sea máximo de 20000 cP (6).

La viscosidad del medio adquiere mayor importancia cuando el material de relleno es una suspensión. De acuerdo a la ecuación de Stokes, la viscosidad guarda relación directa con la velocidad de sedimentación

(4). Excipientes modificadores de la viscosidad pueden ser incluidos como lecitina o agentes suspensores (2,3).

1.5 Valoración del contenido del principio activo

- ***Tipo de plastificante***

El impacto del plastificante sobre la estabilidad del principio activo está relacionado con la permeabilidad de la cubierta que es modificada por el tipo de plastificante (2). Debido a su naturaleza higroscópica, las cubiertas formuladas con glicerina como plastificante tienden a ser más permeables que aquellas formuladas con sorbitol. Sin embargo, el sorbitol tiene menor poder plastificante que la glicerina y está propenso a la cristalización. Por esta razón, se recomienda utilizar una combinación de glicerina y soluciones no cristalizables de sorbitol cuando se requiera menor permeabilidad de la cubierta para proteger al principio activo.

- ***Fármacos sensibles al oxígeno***

Una estrategia para proteger a fármacos sensibles al oxígeno es la inclusión de un agente antioxidante en la formulación del material de relleno. Otra alternativa consiste en aplicar vacío o fabricar el material de relleno en atmósferas libres de oxígeno (por ejemplo, gas nitrógeno) (18).

- ***Contenido de hierro de la gelatina***

Es conocido que el hierro es un agente que puede desencadenar cross-linking de las cadenas de gelatina y retrasar la disolución (11). Sin embargo, también podría afectar la estabilidad del principio activo o de alguno de los componentes de la cápsula, como por ejemplo, a los colorantes o vehículos como polietilenglicoles. Por ello, la cantidad de hierro presente en la gelatina no debe exceder de los 15 ppm (2).

1.6 Peso Promedio

- **Viscosidad del material de relleno**

La influencia de la viscosidad del material de relleno sobre el peso promedio radica en la facilidad o dificultad con la que el líquido será inyectado durante el encapsulado. (6)

1.7 Contenido de agua

- **Cantidad de agua purificada**

La cantidad de agua purificada utilizada en las formulaciones del material de relleno no debe exceder más del 10% de su total, debido a que el agua también actúa como plastificante de la cubierta de la cápsula (2). Al actuar como un plastificante adicional, la cápsula incrementa su permeabilidad, flexibilidad y retención de agua. En consecuencia, el contenido de agua de la cubierta excederá de lo permitido e impactará además en el aspecto.

El tiempo de secado de las cápsulas cuyo contenido es hidrofílico puede tardar hasta 10 días debido al intercambio de agua (2). Si no se toma en cuenta el porcentaje de agua recomendado, el tiempo de secado podría incrementarse aún más convirtiéndose en un proceso poco productivo.

Una estrategia para trabajar con porcentajes altos de agua en el material de relleno consiste en adicionar dióxido de silicio coloidal (0.5 a 10% del peso) a las formulaciones del contenido para inmovilizar el agua cuando ésta se encuentre en porcentajes altos (6).

1.8 Impurezas

- **Contenido de hierro de la gelatina**

Los niveles de hierro presentes en la gelatina derivan de su proceso de manufactura y no deben exceder de 15 ppm (2). Niveles por encima de este valor podrían interaccionar con otros componentes de la cápsula

formando reacciones de color e incrementando la cantidad de impurezas.

- ***Uso de Polietilenglicol 400***

El polietilenglicol 400 (PEG 400) es uno de los excipientes frecuentemente utilizado en formulaciones de cápsulas blandas de contenido hidrofílico. Sin embargo, Hemenway et al. reportaron un incremento de los niveles de impurezas reactivas formaldehído, acetaldehído, ácido acético y fórmico en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua (1:1) a temperaturas de 40 °C y 50 °C. Asimismo, se concluyó que la presencia de agua incrementó la velocidad y grado de formación de impurezas, especialmente ácido fórmico (17). Este aumento en la cantidad de impurezas se explica debido a la oxidación del PEG 400 en condiciones catalizadas por la temperatura.

Una alternativa para disminuir la formación de impurezas a partir de PEG 400 consiste en incluir un agente antioxidante. Hemenway et al. reportaron que incluir antioxidantes como butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), propilgalato, vitamina E o metabisulfito de sodio reducen los niveles de impurezas de PEG 400. (17)

2. Factores asociados al ENCAPSULADO que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas

En la presente sección se describirán los factores del encapsulado que impactan sobre ocho atributos de calidad de las cápsulas blandas, con vistas a identificar aquellos factores que guardan una mayor relación con la calidad de cápsulas blandas.

2.1 Disolución y tiempo de desintegración

- **Espesor de la lámina de gelatina**

El espesor de la lámina de gelatina debe ser controlado durante el encapsulado ya que impactará en el aspecto y en la disolución del principio activo (15).

En la investigación desarrollada por Procaps®, se evaluó el tiempo de desintegración de cápsulas blandas de contenido lipofílico a diferentes niveles de espesor y de lubricación, y se concluyó que ambos factores no son significativos sobre el tiempo de desintegración (20).

Por otra parte, en los estudios realizados por Gosangari et al. acerca de la influencia del espesor de la lámina de gelatina y el tiempo de almacenamiento de la gelatina sobre la calidad de cápsulas blandas, se demostró que el parámetro crítico sobre la disolución fue el espesor de la lámina de gelatina; mientras que el tiempo de almacenamiento de la solución cubierta de gelatina no tuvo impacto significativo sobre el tiempo de ruptura de la cubierta de gelatina (21).

Tabla 3: Rangos de espesor de láminas de gelatina

Mínimo (mm)	Máximo (mm)	Autor
0,63	1,15	(Jones, 2017)
0,50	1,50	(Ferdinando, 2013)
0,56	1,14	(Gullapalli, 2010)
0,74	0,88	(Trubinski, 2003)

Fuente: Elaboración propia

- **Condiciones ambientales para el secado**

Los parámetros de humedad relativa y temperatura para el secado son considerados críticos en la fabricación de cápsulas blandas debido a su impacto en el aspecto y en la prueba de disolución. Si durante esta etapa se elimina agua en exceso, las cápsulas presentarán consistencia frágil, alta probabilidad de fractura e incluso retardo en su disolución; mientras que un secado insuficiente resultará en cápsulas muy blandas, que se pegarán unas a otras en el transcurso del tiempo (2,15).

Tabla 4: Condiciones ambientales durante la etapa de secado

Temperatura	Humedad relativa	Fuente
21 - 24 °C	20 - 30 %	(Gullapalli, 2010)
21 - 24 °C	20 - 30 %	(Tabibi, 2018)
20 - 21 °C	19 - 20 %	(Jones, 2017)

Fuente: Elaboración propia

2.2 Integridad de sellado

- **Índice de sellado**

El índice de sellado es una relación que existe entre el espesor de superficie de sellado y el espesor de la cubierta de gelatina. En general, el espesor de sellado es menor que el espesor de la cubierta debido al calor y la presión ejercida sobre la superficie de sellado. Determinar la proporción entre dichos espesores es útil debido a que proporciona la robustez del sellado.

Durante la formación de la superficie de sellado es necesario que dos porciones opuestas de cada matriz giratoria converjan entre sí en un sellado inicial que se conoce como sellado líder o sellado inferior. Gracias a este sellado, se formará una cavidad donde el material de relleno será inyectado. Posteriormente, se sellará toda la cápsula mediante un sellado superior que será el que determine la integridad

final de la cápsula (2,13). Por esta razón, es el espesor de sellado de mayor criticidad y se utiliza para determinar el índice de sellado.

La superficie del sellado superior debe tener un espesor al menos 40 % del espesor de la cubierta de gelatina para asegurar una integridad de sellado. Esta relación debe ser monitorizada como controles en proceso durante el encapsulado para asegurar que no exista fuga del producto durante la manipulación o almacenamiento de las cápsulas, en especial, para cápsulas oblongas o esféricas. (13)

- ***Velocidad de sellado***

La velocidad de sellado garantiza que las dos porciones opuestas de las matrices rotatorias puedan tener un sellado robusto. Si se emplean altas velocidades, el tiempo de permanencia para formar el sellado será insuficiente. En consecuencia, el sellado será deficiente y podría presentarse fuga del material de relleno durante la estabilidad del producto (22).

- ***Presión de sellado***

La presión de sellado que se ejerce entre los dos rodillos controla la forma y el corte final de la cápsula de la lámina de gelatina (18). El rango estimado de presión mecánica corresponde a 0,3 a 0,6 MPa (6).

- ***Temperatura de sellado***

La temperatura de sellado controla el calor disponible para garantizar la integridad de sellado (4).

Tabla 5: Rangos de temperaturas de sellado

Mínimo (°C)	Máximo (°C)	Autor
Aprox. 40		(Ferdinando, 2013)
37	40	(Reich, 2004)
33	43	(Gennadios, 2002)

Fuente: Elaboración propia

- **Espesor de la lámina de gelatina**

El rango del espesor de gelatina se encuentra establecido según diversos autores (2,10,18,22)(ver tabla 3).

2.3 Aspecto

- **Tiempo de secado**

El tiempo de secado garantizará el aspecto final de las cápsulas blandas. Si es mayor al óptimo, las cápsulas tendrán un aspecto frágil y quebradizo, propensas a la fractura. En cambio, si el tiempo de secado es insuficiente, las cápsulas presentarán una textura muy blanda y se pegarán unas con otras durante su estabilidad (2).

Tabla 6: Tiempo de secado de acuerdo a la naturaleza del material de relleno

Contenido hidrofílico	Contenido lipofílico	Fuente
7 a 10 días	Menos de 24 horas	(Gullapalli, 2010)
Máximo 14 días	48 a 72 horas	(Ferdinando, 2013)
3 días	18 a 21 horas	(Jones, 2017)

Fuente: Elaboración propia

- **Condiciones ambientales para el secado**

Si las cápsulas blandas se someten a condiciones de secado extremas como una alta temperatura o una baja humedad relativa, se producirá un fenómeno conocido como “case hardening”. Este fenómeno consiste en el rápido secado que experimentará la cápsula, formando un sellado temporal que evitará el intercambio de agua con el medio externo (2).

- **Condiciones de almacenamiento del líquido de cubierta de gelatina**

El líquido de cubierta de gelatina se somete a depolimerización cuando está almacenada a altas temperaturas o durante tiempos prolongados, ocasionando pérdida de su consistencia y viscosidad. Por eso, se recomienda que la temperatura de almacenamiento sea de 58 a 60 °C,

mientras que el tiempo de almacenamiento sea entre 24 a 28 horas (10).

Asimismo, durante la etapa de encapsulado se debe controlar la temperatura de las tolvas de gelatina por el mismo efecto de depolimerización. El rango de temperatura sugerido es $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (22).

- ***Desaireación del líquido de cubierta de gelatina***

La aplicación de presión de vacío luego de la preparación del líquido de la cubierta de gelatina permite eliminar las burbujas de aire atrapado (2). De lo anteriormente citado, se puede afirmar que el objetivo de la desaireación es obtener un líquido homogéneo, libre de agregados y de burbujas.

2.4 Valoración del contenido del principio activo

- ***Termo-estabilidad del principio activo***

Un aspecto a considerar durante el encapsulado es la temperatura de la tolva que contendrá al material de relleno y, por ende, al principio activo. Debido a esta razón, es necesario evaluar si el principio activo posee alta sensibilidad frente al calor.

Tabla 7: Temperatura de la tolva durante el encapsulado

Rango propuesto ($^{\circ}\text{C}$)	Autor
35	(Jones B, 2017)
35 - 37	(Gullapalli, 2010)
35 o menos	(Reich, 2004)

Fuente: Elaboración propia

- ***Migración del principio activo***

Durante la estabilidad de las cápsulas blandas, es posible que los componentes hidrofílicos migren del interior hacia la cubierta sin causar problemas de calidad del producto. Sin embargo, podría afectarse la metodología de análisis si se considera que únicamente el material de relleno es aquel que contendrá al principio activo. Es por esta razón

que para un análisis de dosaje o valoración del activo, se necesita analizar a la cápsula entera (6)

2.5 Uniformidad de contenido

- ***Desaireación del material de relleno***

La desaireación tiene como objetivo remover las burbujas de aire atrapadas en el interior del fluido y debe realizarse antes de encapsular el material de relleno (2).

- ***Agitación del material de relleno durante el encapsulado***

Si el material de relleno es una suspensión, se debe mantener su homogeneidad durante la etapa de encapsulado para garantizar la uniformidad de contenido. Esto se logra con una agitación continua de la tolva mientras se inyecta el peso requerido de suspensión en cada cápsula. En adición a lo anteriormente descrito, se recomienda determinar la velocidad y el tipo de agitación según la naturaleza y viscosidad del vehículo.

2.6 Peso Promedio

- ***Uniformidad de secado***

Luego del secado primario, las cápsulas son almacenadas en bandejas en un túnel que mantiene las condiciones de temperatura de 21 – 24 °C y de humedad relativa de 20 – 30 %. Es crítico monitorizar que estas condiciones ambientales permanezcan constantes (2).

2.7 Contenido de agua

- ***Tiempo de secado***

La etapa de secado es un proceso dinámico cuyo objetivo es alcanzar un equilibrio del contenido de agua entre el material de relleno, la cubierta y el medio externo. Para determinar el tiempo de secado de las cápsulas, se debe tener en cuenta la naturaleza del material de relleno, ya sea hidrofílico o lipofílico.

Diversos autores proponen tiempos de secado de acuerdo a la naturaleza del material de relleno (2,4,10) (ver tabla 8). Si bien son rangos estimados, los autores coinciden en asignar un mayor tiempo de secado a las cápsulas de contenido hidrofílico ya que tardan mayor tiempo en alcanzar la condición de equilibrio.

Tabla 8: Tiempo de secado de acuerdo a la naturaleza del material de relleno

Contenido hidrofílico	Contenido lipofílico	Fuente
7 a 10 días	Menos de 24 horas	(Gullapalli, 2010)
Máximo 14 días	48 a 72 horas	(Ferdinando, 2013)
3 días	18 a 21 horas	(Jones, 2017)

Fuente: Elaboración propia

2.8 Impurezas

- ***Desaireación del material de relleno***

La desaireación tiene como objetivo remover las burbujas de aire atrapadas en el interior del fluido y debe realizarse antes de encapsular el material de relleno (2). De lo anterior, se desprende que una desaireación insuficiente contendrá espacios de aire que son fuentes de oxígeno. Esto podría generar impurezas en contacto con el principio activo o excipientes durante la estabilidad del producto.

V. DISCUSION

1. Factores asociados a la FORMULACIÓN que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas

1.1 Disolución y tiempo de desintegración

- ❖ Cross-linking ocasionado por interacción de gelatina con aldehídos.

De acuerdo a lo esperado, la disolución y el tiempo de desintegración son afectados por el cross-linking. Según lo mencionado por Gullapalli RP (2), la consecuencia del cross-linking es la disminución de la solubilidad de la gelatina y, por ende, un retardo en la disolución y tiempo de desintegración. Además se debe tener en cuenta que si bien el principio activo puede encontrarse solubilizado en el material de relleno, si la gelatina no se solubiliza, su liberación se retardará o en el peor de los casos, no se realizará (2).

- ❖ Cross-linking ocasionado por exposición a altas temperaturas

Tras revisar la evidencia científica disponible hasta la fecha, se puede afirmar que altas condiciones de temperatura también son causa de cross-linking (2). En consecuencia, se debería evitar un tiempo de almacenamiento prolongado del líquido de cubierta una vez preparado. Mientras mayor sea el tiempo de almacenamiento ($60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$), mayor será la probabilidad del entrecruzamiento de las cadenas de gelatina.

- ***Contenido de hierro de la gelatina***

De acuerdo a la literatura citada, se evidencia el impacto del contenido de hierro sobre la gelatina (2,11,16). Sin embargo, este factor es de baja relevancia debido a que previamente a la fabricación del producto, se evaluará el contenido de hierro de la gelatina establecido en su especificación o reportado por el departamento de Control de calidad.

- ***pH del material de relleno***

La literatura citada indica que la estructura proteica de la gelatina será desestabilizada ante condiciones de pH desfavorables y se formarán enlaces entre las cadenas de gelatina, dificultando la solubilidad de la gelatina y por ende, retardando la disolución del principio activo (2). La criticidad de este factor es de especial relevancia debido a que la disolución del principio activo está estrechamente vinculada a su biodisponibilidad. Cabe resaltar que durante la etapa de la pre-formulación se establecerá el pH del material de relleno tomando en cuenta el pH de estabilidad de la gelatina y el pH de estabilidad del principio activo.

- ***Presencia de aldehídos en excipientes***

La literatura existente ha encontrado una clara evidencia acerca del impacto de los compuestos aldehídicos sobre la disolución del principio activo (2,6,17). Es por ello que se recomienda revisar el contenido de este componente tanto en los excipientes de la fórmula de la cubierta como del material de relleno.

- ***Fármacos con grupos funcionales carbonilo***

Haciendo alusión al factor anterior, también la literatura alerta acerca de principios activos cuya composición es de naturaleza aldehídica (18). Como sugerencia adicional, se debe realizar una adecuada caracterización fisicoquímica durante la pre-formulación para determinar si el principio activo será causa de cross-linking.

1.2 Integridad de sellado

- ***Viscosidad del material de relleno***

La información expuesta por Gennadios (6) sugiere que el material de relleno no debe tener una viscosidad elevada debido a que la cápsula formará una débil superficie de sellado con el riesgo de fuga del material de relleno durante el tiempo de vida útil del producto.

- ***pH del material de relleno***

Adicionalmente al impacto del pH sobre la disolución, la literatura científica evidencia su influencia sobre la integridad de sellado. Este pH es uno de los responsables de mantener la estructura proteica dentro de un rango de pH establecido por las concentraciones de los iones H^+ y OH^- (2,6). Cuando las concentraciones de estos iones exceden el rango de pH, la gelatina se hidrolizará y sus cadenas peptídicas se romperán debido al estrés de las fuerzas electrostáticas sobre el grupo carbono-nitrógeno.

- ***Valor Bloom de gelatina***

Diversos autores coinciden en los valores Bloom mínimos asignados a la gelatina; sin embargo, difieren en los valores Bloom máximos (ver tabla 2) (2,3,9,10).

El criterio de elección del valor Bloom de la gelatina debe considerar el volumen del material de relleno a encapsular (2). De esta manera, las cápsulas que contengan mayor volumen relleno requerirán que la gelatina presente mayor resistencia frente a la migración de agua que experimentará en la etapa de secado. Por ello, se recomienda utilizar únicamente los valores máximos cuando se trabaje con cápsulas de formatos grandes.

- ***Tamaño de partícula del principio activo***

Reich (3) y Ferdinando (18) coinciden en afirmar que el tamaño de partícula del principio activo no debe exceder 200 micrómetros. La relevancia de este factor sobre la superficie de sellado es alta debido a que si las partículas del principio activo son de mayor tamaño e interfieren con la superficie de sellado, no sólo impactarán en la integridad de sellado, sino que además tendrán un efecto sobre la uniformidad de contenido del principio activo.

- ***Componentes insolubles de la cubierta***

De acuerdo con la información mencionada por Gullapalli (2) y Gennadios A (6), no se recomienda formular el líquido de cubierta con alto contenido de componentes insolubles debido a una posible interacción con la superficie de sellado. En caso se requiera incluir un porcentaje de componentes insolubles mayor al sugerido, se deberá evaluar adicionalmente el tamaño de partícula de los mismos.

- ***Capacidad de la cápsula***

El presente hallazgo encontrado en la literatura permite afirmar que si el volumen incrementara más allá de la capacidad máxima de la cápsula durante el secado, la cubierta de la cápsula experimentará un estrés físico que podría ocasionar que el sellado se debilite y exista fuga del material de relleno (6). Este factor es de alta relevancia y se tendrá que evaluar el peso del material de relleno y la densidad de la cápsula durante la pre-formulación del producto.

1.3 Aspecto

- ***Excipientes hidrofílicos en el material de relleno***

De acuerdo a la literatura citada, se debe tener en cuenta el porcentaje de componentes hidrofílicos en la formulación del material de relleno debido a su función plastificante (2,6,19). El impacto de este factor es de especial relevancia debido a que afecta la apariencia de la cápsula blanda. Sin embargo, será necesario someter las cápsulas a estabilidad acelerada para confirmar el porcentaje permitido para cada producto.

- ***Excipientes volátiles en el material de relleno***

Las fuentes de información consultadas confirman que el uso de componentes volátiles es perjudicial para la apariencia de la cápsula (1,2,3), por lo que se debe evitar su uso, ya que si el principio activo se cristaliza o precipita, no se garantiza la acción terapéutica.

- ***Componentes insolubles de la cubierta***

La literatura científica encontrada nos permite afirmar que es necesario asegurar una adecuada dispersión del componente insoluble y que además no debería exceder el 1% (6). Este factor será crítico siempre y cuando el principio activo requiera protección del oxígeno o de la luz.

- ***Migración de agua durante etapa de secado***

La literatura citada se enfoca en las cápsulas cuyo material de relleno es de naturaleza oleosa (1). Sin embargo, sería necesario confirmar en estudios de estabilidad acelerada si realmente amerita incluir un emulsificante en el material de relleno ya que la migración de agua en cápsulas de naturaleza oleosa es poco frecuente.

- ***Cantidad y tipo de plastificante***

La literatura previamente citada coincide en destacar las diferencias entre los plastificantes utilizados comúnmente en el líquido de cubierta (2,6,18). Por lo tanto, será necesario evaluar las características del principio activo y tomar en cuenta la naturaleza del material de relleno para establecer la formulación del líquido de cubierta.

- ***Migración de colorantes de la cubierta hacia el material de relleno***

En base a lo mencionado por Reich (3), es probable que durante la estabilidad a largo plazo o acelerada se evidencie que el material de relleno cambia su coloración sin afectar la calidad del producto. Es por ello que se recomienda incluir un menor porcentaje de colorante en el material de relleno como una estrategia para evitar un cambio en la especificación de color durante el tiempo de vida útil del producto.

- ***Tamaño de partícula de gelatina***

De acuerdo a lo mencionado por Jones et al. (10), se puede afirmar que la relevancia de este factor es baja debido a que el tamaño de partícula sugerido servirá para mejorar la manufacturabilidad y disminuir el

tiempo de fabricación del líquido de cubierta, pero no tendrá un impacto significativo sobre la calidad de cápsulas blandas.

- ***Inestabilidad de colorantes***

La literatura científica encontrada cita colorantes que son causa de controversia y sugiere el uso de óxido de hierro como colorantes (6). Esta estrategia es razonable ya que presentan mayor estabilidad, únicamente se deberá asegurar la adecuada dispersión de los óxidos sobre el líquido de cubierta. Por otro lado, si aún se requieren utilizar los colorantes convencionales, se deberá determinar qué colorantes son inestables y reemplazarlos.

1.4 Uniformidad de contenido

- ***Tamaño de partícula del principio activo***

A partir de la literatura consultada, se puede afirmar que la especificación sugerida del tamaño de partícula del principio activo concuerda con la relación de las variables de la ecuación de Stokes (2,6). Por tanto, es importante evaluar la especificación de tamaño de partícula que señala el fabricante y confirmarla mediante microscopía u otros métodos.

- ***Viscosidad del material de relleno***

Como ya se mencionó en la revisión de la literatura, la viscosidad del material de relleno toma relevancia cuando la naturaleza del relleno es una suspensión y sobre todo si el porcentaje del principio activo en la fórmula es bajo (2,3,6,18).

1.5 Valoración del contenido del principio activo

- ***Tipo de plastificante***

De la literatura citada, se desprende la importancia de seleccionar de forma adecuada a los plastificantes, teniendo en cuenta la sensibilidad del principio activo frente al oxígeno (2). En caso sea sensible al

oxígeno, utilizar una mezcla de plastificantes es una estrategia adecuada para contrarrestar la permeabilidad.

- ***Fármacos sensibles al oxígeno***

De acuerdo a lo mencionado por Ferdinando (18), una alternativa adicional al uso adecuado de plastificantes para fármacos sensibles al oxígeno constituye utilizar antioxidantes dentro de la formulación. Esta alternativa debería ser considerada la primera opción ya que es más viable que la aplicación de vacío o utilizar gas nitrógeno.

- ***Contenido de hierro de la gelatina***

Tal como se había descrito anteriormente, el hierro de la gelatina es perjudicial para la disolución, así como también para la estabilidad del principio activo (11). Sin embargo, tomando en cuenta que es posible controlar este factor previo a la fabricación del producto, el contenido de hierro se considera de baja relevancia.

1.6 Peso Promedio

- ***Viscosidad del material de relleno***

Según lo mencionado por Gennadios (6), podemos afirmar que la criticidad de la viscosidad sobre el peso promedio es baja debido a que es factible evaluar si el peso se encuentra fuera de las especificaciones durante el proceso y adecuar los parámetros de la encapsuladora para obtener resultados dentro del rango establecido.

1.7 Contenido de agua

- ***Cantidad de agua purificada***

De acuerdo a la literatura citada, es importante controlar el porcentaje de agua en la formulación del material de relleno tanto por su poder plastificante como por el tiempo que tardará en alcanzar el tiempo de equilibrio durante el secado (2,6). Por ambas razones, se debería considerar a este factor como de alta criticidad.

1.8 Impurezas

- ***Contenido de hierro de la gelatina***

Tal como menciona Gullapalli (2) , el impacto del contenido de hierro sobre la calidad de cápsulas blandas puede controlarse mediante una evaluación del límite de hierro u otros componentes oxidantes durante el análisis de materia prima.

- ***Uso de Polietilenglicol 400***

A partir de la información citada, se desprende la importancia de controlar el nivel de impurezas inicial en las cápsulas blandas, sobre todo si dentro del proceso se eleva la temperatura del PEG 400 con el objetivo de disolver el principio activo, ya que este excipiente tiene alta probabilidad de sufrir reacciones de oxidación (17).

2. Factores asociados al ENCAPSULADO que afectan los atributos de calidad de cápsulas blandas

2.1 Disolución y tiempo de desintegración

- **Espesor de la lámina de gelatina**

Diversos autores han establecido rangos de espesor para las láminas de gelatina (ver tabla 3) (2,4,10,22); sin embargo, la mayoría de estudios en este campo no ha evaluado el impacto del espesor de la lámina de gelatina sobre la disolución. Basándonos en el valor de la alta solubilidad de la gelatina en agua (7), es posible que su impacto sobre la disolución sea de bajo riesgo.

- **Condiciones ambientales para el secado**

Diversos autores han concordado en las condiciones ambientales de secado de cápsulas blandas (ver tabla 4), coincidiendo tanto en valores de temperatura que fluctúan entre 21 °C a 24 °C; así como humedad relativa alrededor del 20% (1,2,10). La congruencia en estos resultados se debe a que las cápsulas blandas requieren una temperatura no tan elevada porque inestabiliza los enlaces de gelatina e impactará en el aspecto y en la disolución; mientras que la humedad relativa de 20% garantiza que la migración de agua para alcanzar el equilibrio se alcance sin prolongar demasiado el tiempo de secado.

2.2 Integridad de sellado

- **Índice de sellado**

A partir de la información mencionada por Gullapalli (2) y Puckett (13), se puede afirmar que el índice de sellado es un parámetro crítico que garantiza la integridad de sellado. Es por esta razón que debería incluirse como control en proceso durante el proceso del encapsulado.

- **Velocidad de sellado**

Como ya se mencionó en la literatura citada por Trubinski C et al. (22), la velocidad de sellado impacta en la integridad de sellado y deberá

determinarse durante el encapsulado cuál es la velocidad apropiada, ya que depende además del tamaño y forma de cápsula, espesor de gelatina, índice de sellado entre otros factores.

- ***Presión de sellado***

De la literatura citada se desprende que si se ejerce una presión por debajo del rango sugerido, podría presentarse debilidad del sellado, conllevando a que pierda su integridad durante la estabilidad del producto (6,18).

- ***Temperatura de sellado***

Diversos autores establecen rangos de temperaturas de sellado similares (ver tabla 5) (3,6,18). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que temperaturas altas modificarán el estado semisólido de la gelatina e producirán un sellado débil; es por ello que se debe tratar de regular la encapsuladora desde los valores mínimos sugeridos.

- ***Espesor de la lámina de gelatina***

A partir de la literatura consultada, se puede afirmar que espesores máximos de gelatina deben reservarse para formatos grandes, no solamente por una mayor resistencia sino también por la dificultad en su manufacturabilidad (2,10,18,22). Al aumentar el espesor de gelatina, se requerirá mayor temperatura de sellado para efectuar un sellado óptimo; sin embargo, este aumento de temperatura desestabilizará la consistencia de la gelatina y, por ende, la integridad de sellado.

2.3 Aspecto

- ***Tiempo de secado***

Diversos autores proponen tiempos de secado de acuerdo a la naturaleza del material de relleno (ver tabla 6) (2,4,10). Si bien son rangos estimados, los autores coinciden en asignar un mayor tiempo de secado a las cápsulas de contenido hidrofílico ya que tardan mayor tiempo en alcanzar la condición de equilibrio.

- ***Condiciones ambientales para el secado***

De lo mencionado por Gullapalli (2), se puede afirmar que la consecuencia de este fenómeno se evidenciará durante el tiempo de vida útil del producto, en donde el exceso del agua almacenada en el medio interno migrará hacia la cubierta, haciendo que el aspecto de la cápsula sea muy blando y se peguen unas con otras entre sí.

- ***Condiciones de almacenamiento del líquido de cubierta de gelatina***

De acuerdo a la literatura mencionada, se evidencia el impacto de las condiciones de almacenamiento de gelatina sobre el aspecto (10,22). Adicionalmente, se mencionó anteriormente que también impacta sobre la disolución; por lo que este factor es de especial relevancia en la calidad de cápsulas blandas.

2.4 Valoración del contenido del principio activo

- ***Termo-estabilidad del principio activo***

Esta temperatura ha sido descrita por diversos autores, cuyos rangos coinciden en asignar rangos alrededor de 35°C (ver tabla 7) (2,3,10). Este valor sugerido se explica porque la temperatura de la tolva deberá estar relacionada con la temperatura de sellado ya que durante el sellado interviene la gelatina así como el material de relleno que contiene al activo.

- ***Migración del principio activo***

De acuerdo a lo mencionado por Gennadios (6), se desprende que la migración del principio activo no es de criticidad; siempre y cuando se obtengan valores dentro de las especificaciones durante el estudio de estabilidad a largo plazo o acelerada.

2.5 Uniformidad de contenido

- ***Desaireación del material de relleno***

De acuerdo a lo afirmado por Gullapalli (2), se puede afirmar la importancia de garantizar que las burbujas de aire no interfieran con la cantidad inyectada de líquido entre cápsula y cápsula, teniendo en consideración que las burbujas de aire se eliminarán durante la etapa de secado.

2.6 Peso promedio

- ***Uniformidad de secado***

De acuerdo a lo mencionado por Gullapalli (2), se desprende que si las condiciones no son las mismas para todas las cápsulas, parte de ellas tendrán un peso diferente. Sin embargo, esto se puede controlar mediante una validación de condiciones de humedad y temperatura dentro de la cámara de secado. Por tanto, este factor no se considera crítico debido a las acciones que se pueden tomar para disminuir o eliminar el riesgo.

2.7 Contenido de agua

- ***Tiempo de secado***

La literatura citada permite afirmar que si el tiempo de secado es por exceso, las cápsulas presentarán un contenido de agua menor al óptimo e impactará en la disolución y el aspecto. En cambio, si el tiempo de secado es por defecto, las cápsulas presentarán un contenido de humedad alto y el impacto será en el peso promedio y aspecto (2,10,18).

2.8 Impurezas

- ***Desaireación del material de relleno***

Los espacios de oxígeno que se generan dentro de la cápsula, serán perjudiciales en función de las impurezas (2), siempre y cuando el principio activo sea sensible al oxígeno.

VI. CONCLUSIONES

- Con respecto a la formulación, el factor principal que afecta a la disolución y tiempo de desintegración corresponde al cross-linking; mientras que el factor que impacta sobre la integridad de sellado es el pH del material de relleno.
- Con respecto al encapsulado, el factor principal que afecta a la disolución y tiempo de desintegración corresponde a las condiciones de secado; mientras que el factor que impacta sobre la integridad de sellado comprende al índice de sellado y espesor de la lámina de gelatina.

VII. RECOMENDACIONES

- Dado que el presente estudio ha establecido la influencia de los factores de la formulación y de la etapa de encapsulado sobre las pruebas de desempeño y de calidad de las cápsulas blandas, se recomienda que cada vez que se requiera una fabricación a escala industrial, se realice un análisis de riesgos en base a las características específicas de cada producto.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tabibi E, Gupta SL, Guo L. Soft gelatin capsules development. En: Liu R, editor. Water insoluble drug formulation. 3° ed. Boca Raton: CRC Press; 2018. p. 645-62.
2. Gullapalli RP. Soft gelatin capsules (softgels). J Pharm Sci. 2010; 99(10): 4107-48.
3. Reich, G. Formulation and physical properties of soft capsules. En: Podczek F, Jones B, editores. Pharmaceutical Capsules. 2° ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2004. p. 201-11.
4. Ferdinando J, Hutchison KG. Soft capsules. En: Aulton ME, Taylor KMG, editores. Aulton's Pharmaceutics. 4° ed. Edinburgo: Elsevier; 2013. p. 598-601.
5. Challener C. New Technologies Enhance the Formulation of Highly Potent Drugs. Pharmaceutical Technology [Internet]. 2014 [Consultado 9 feb 2019]; 38(10). Disponible en: <http://www.pharmtech.com/new-technologies-enhance-formulation-highly-potent-drugs>.
6. Gennadios A. Soft Gelatin Capsules. En: Gennadios A, editor. Protein-Based Films and Coatings. 1° ed. Boca Raton: CRC Press; 2002. p. 393-431.
7. Podczek F. Gelatin. En: Rowe R, Sheskey P, Quinn M, editores. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6° ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2009. p. 278-81.
8. Valero M, Lozano C. Cápsulas gelatinosas flexibles. En: Lozano C, Córdoba D, Córdoba M, editores. Manual de tecnología farmacéutica. 1° ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 335-41.
9. Rousselot. Rousselot Gelatine. [Internet]. 2014 [Consultado 20 feb 2019]. Disponible en: <http://rousselot.com>.
10. Jones B, Podczek F, Lukas P. Capsule Shell Manufacture. En: Augsburger L, Hoag S, editores. Pharmaceutical dosage forms: Capsules. 1° ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 75-107.
11. Duconseille A, Traikia M, Lagrée M, Jousse C, Pagès G, Gatellier P, et al. The impact of processing and aging on the oxidative potential,

- molecular structure and dissolution of gelatin. *Food Hydrocolloids*. 2017; 66: 246-58.
12. Madrid O. Efecto de diferentes humedades relativas y tipos de plastificantes en el proceso de secado de cápsulas blandas de gelatina. [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2016.
 13. Puckett J, inventor. Method and apparatus for the manufacture of softgels. United States patent US 9.433,559 B2, 2016 Set 6.
 14. The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia USP 41/NF 36. Vol. 4. Rockville; 2018. p. 6325-29.
 15. Marques M, Cole E, Kruep D, Gray V, Murachanian D, Brown W, et al. Liquid-filled Gelatin Capsules. *Pharmacopeial Forum*. 2009; 35(4): 1029-39.
 16. Mahato R, Naranj A. Capsules. En: *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*. 3° ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 509-531.
 17. Hemenway JN, Carvalho TC, Rao VM, Wu Y, Levons JK, Narang AS, et al. Formation of Reactive Impurities in Aqueous and Neat Polyethylene Glycol 400 and Effects of Antioxidants and Oxidation Inducers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012; 101(9): 3305-18.
 18. Ferdinando J, Hutchison KG. Soft capsules. En: Aulton ME, Taylor KMG, editores. *Aulton's Pharmaceutics*. 4° ed. Edinburgo: Elsevier; 2013. p. 601-610.
 19. Cao N, Yang X, Fu Y. Effects of various plasticizers on mechanical and water vapor barrier properties of gelatin films. *Food Hydrocolloids*. 2009; 23(3): 729-35.
 20. Procaps®. On Dissolution performance of SGC: Effects of several formulation and process parameters [Internet]. 2018 [Consultado 10 mar 2019]. Disponible en: <http://www.softigel.com>.
 21. Gosangari S, Sharma N, Muir A, Dash D. QbD Approach to Formulation Development for a Suspension Based Soft Gelatin Dosage Form. [Internet]. 2014 [Consultado 22 feb 2019]. Disponible en: <http://www.patheon.com>.

22. Trubinski C. Retrospective validation. En: Nash R, Watcher A, editores. Pharmaceutical Process Validation. 3° ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 71-75.